

ASOCIACIONES DE ENDOCRINOLOGIA
Y NUTRICION, FARMACOLOGIA, HEMATOLOGIA
Y HEMOTERAPIA, REUMATOLOGIA Y LA SOCIEDAD
CATALANA DE PEDIATRIA

Sesión conjunta del día 24 de octubre de 1970

SYMPOSIUM INTERNACIONAL "EUROPA MEDICA"

Organizado por la II Cátedra de Patología y Clínica Médicas (prof. ROZMAN)
de la Universidad de Barcelona

SOBRE

**ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO CON ESTEROIDES
ANABOLIZANTES**

**BASES FARMACOLÓGICAS DEL TRATAMIENTO
CON ESTEROIDES ANABOLIZANTES**

E. CUENCA

ORIGEN Y EVOLUCIÓN. — Uno de los primeros datos acerca de la influencia de los andrógenos sobre el balance nitrogenado, se debe a BOGROV (1891), el cual observó una disminución en el nivel urinario de urea, en dos pacientes a los que había administrado un extracto de testículos de conejo. No obstante, se considera, en general, que la utilización terapéutica de los esteroides anabolizantes tiene su origen en las experiencias llevadas a cabo por KOCHAKIAN y MURLIN, en 1935. Estos autores, observaron que la administración a perros castrados de extractos de orina de varones sanos, producía un balance positivo de nitrógeno. Posteriormente, PAPANICOLAU y FALCK (1938) demostraron que la inyección de testosterona en el cobayo castrado determinaba un aumento pronunciado del desarrollo muscular. Basándose en estas observaciones, KENYON y cols. (1938) investigaron cuidadosamente los efectos anabólicos de la testos-

terona en el hombre, demostrando que varios de los elementos necesarios para la formación del protoplasma se retenían en proporción considerable. En efecto, la administración de la hormona provocaba, además de un aumento ponderal, una retención manifiesta de nitrógeno (63 mg/kg/día, como término medio en eunucos), así como de potasio, fósforo, azufre, sodio y cloruros.

El conjunto de estos resultados condujo a la utilización clínica de la testosterona en todos aquellos casos en los que el efecto anabólico pudiera ser beneficioso. Sin embargo, y como era de esperar, el uso continuado de este tipo de medicación se acompañaba inexorablemente de un gran número de efectos consecuentes a su actividad androgénica fundamental, lo que constituía en muchos casos, niños y mujeres, un serio inconveniente. Con el fin de evitar estas reacciones secundarias, se pensó en la posibilidad de sintetizar compuestos afines a la testosterona, en los que la actividad androgénica estuviera abolida o reducida y se conservara o incluso aumentara la actividad anabolizante. Los progresos de la química orgánica permitieron la síntesis de numerosísimos derivados que se diferenciaban principalmente de la sustancia madre, por las modificaciones introducidas en el ciclo A del núcleo del androstano.

MÉTODOS DE ESTUDIO. — Tras la obtención de los compuestos, era necesario disponer de unas pruebas experimentales en animales de laboratorio que permitieran discernir si la disociación de efectos buscada se había conseguido.

De los diversos métodos propuestos, los que han obtenido una mayor difusión han sido el de EISENBERG y GORDAN (1950), modificado por HERSHBERGER y cols. (1953), y el de KOCHAKIAN y cols. (1950), adaptado para uso como ensayo biológico cuantitativo por ARNOLD y cols. (1959).

El primero consiste en administrar el anabolizante problema a ratas castradas e investigar el aumento de peso producido en: vesículas seminales y próstata ventral (actividad androgénica) y músculo elevador del ano (acción anabolizante). Los resultados obtenidos se comparan con los de un anabolizante de actividad conocida. Este método tiene la ventaja, además de su sencillez, de proporcionar información sobre actividad androgénica y anabolizante, en el mismo animal. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el músculo elevador, a diferencia de la próstata y de las vesículas seminales, continúa creciendo después de la castración, lo que puede dar lugar a resultados contradictorios. Es pues aconsejable realizar la valoración tres semanas después de la castración, tal y como se aconseja en el método original (EISENBERG y GORDAN, 1950).

A pesar de la vasta difusión de esta técnica como índice de actividad anabólica, resulta hasta cierto punto paradójico que el efecto miotrópico en el resto de las masas musculares no sea tan evidente (SCOW y HAGAN, 1957). Esta diferencia ha hecho suscitar algunas dudas en cuanto a su

utilidad real. No obstante, la observación de que la hormona del crecimiento muestra un perfil miotrópico similar, sin modificar el peso de las vesículas seminales y que la potencia anabólica relativa de un compuesto, determinada con esta técnica, está en relación con su capacidad de retener nitrógeno y estimular el crecimiento, son datos que hablan en favor de la misma. Como antes hemos señalado, constituye una técnica clásica utilizada por todos los experimentadores en este campo, ya que permite un "screening" sencillo y rápido de las sustancias potencialmente anabólicas. Pero, tengamos presente que la decisión final, como en otros casos de la Farmacología, nos la dará la clínica. En relación a la actividad androgénica, evaluada con esta técnica, es aplicable la misma conclusión anterior.

El segundo método emplea también ratas machos castradas y consiste en determinar la retención nitrogenada producida por el producto a valorar, en comparación con una sustancia patrón. Esta técnica es más delicada y compleja, por lo que su utilización no es tan vasta.

Debido a que los resultados experimentales obtenidos con las técnicas descritas no han podido en algunos casos ser extrapolados al hombre, se han propuesto otros métodos más elaborados, pero a la vez más costosos y difíciles, como el de STUCKI y cols. (1960), que utiliza el mono como animal de experimentación.

El resto de ensayos propuestos: aumento de peso corporal (LECHAT, 1962), aumento de peso del riñón (KOCHAKIAN, 1944), disminución de la creatinuria (MOES, 1965), modificación del metabolismo potásico (ROMANI y KELLER, 1961), captación de aminoácidos marcados por diferentes órganos (METCALF y BROICH, 1961), incorporación de azufre marcado a mucopolisacáridos fundamentales en la formación del colágeno, si bien hasta cierto punto útiles, no han merecido la misma atención por una serie de consideraciones cuyo comentario saldría de los límites de este trabajo. El lector interesado puede encontrar amplia documentación en los trabajos de LECHAT (1962) y MOES (1965).

QUÍMICA. — Utilizando las técnicas descritas, se han ofrecido al terapeuta un gran número de sustancias, dotadas experimentalmente de una mayor actividad anabolizante, en relación a la actividad androgénica.

La Tabla I recoge las principales modificaciones químicas introducidas en el núcleo del androstano, los derivados correspondientes y algunos de sus nombres registrados.

Como puede observarse, las modificaciones más importantes, han sido las siguientes:

Eliminación del metilo 19. — A este grupo pertenece la *nandrolona* y su derivado etílico, la *noretandrolona*. El primero conserva aún 2/3 de la actividad anabolizante de la testosterona, mientras que su poder virilizante, prácticamente ha desaparecido. Esta sustancia tiene, además, el interés

TABLA 1. — *Esteroides anabolizantes.**Principales modificaciones introducidas en la molécula de la testosterona*

Modificación	Compuesto	Nombres registrados
Desmetilación	{ Nandrolona	Durabolín; Deca-durabolín
	{ noretandronola	Nilevar
3-desoxiderivados	Etilestrenol	Orabolin; Maxibolin
Hidrogenación	Androstanolona	Stanolona
Isomerización	Metilandrosterndiol	Metil-bisexovister
Derivados: Δ 1-2	Metandrostenolona	Dianabol
Metilación	Metenolona	Primobolan
Radical hidroximetilénico en C2	Oximetolona	Anasterona
Halogenación	{ Clorotestosterona	Steranobol
	{ fluoximesterona	Halotestin
Derivados pirazólicos	Stanozolol	Stromba
Derivados isoxazólicos		Neo-ponden
Hidroxilación	Oximesterona	Oranabol

de haber constituido el eslabón inicial de una serie química de gran interés desde el punto de vista del anabolismo proteico. La disociación de las manifestaciones biológicas esenciales es aún más manifiesta en los ésteres (fenil-propionato y decanoato de nandrolona) y en su derivado alquílico (noretandrolona).

El fenil-propionato de nandrolona posee un valor de Q igual a 11 cuando se compara con el fenilpropionato de testosterona. El valor Q es el resultado del cociente: actividad anabólica relativa/actividad androgénica relativa.

Estos valores se obtienen al dividir la actividad anabólica o androgénica de la sustancia a investigar, por las correspondientes a la sustancia escogida como patrón.

El decanoato de nandrolona, en comparación con el mismo éster de testosterona, da un valor de Q de 12,1 (Tabla II).

TABLA 2. — *Esteroides anabolizantes.**Relación entre actividad androgénica y anabolizante*

Compuesto	Q
Testosterona	1
Nandrolona	12
Etilestrenol	21
Metenolona	15
Oximetolona	10
Fluoximesterona	1

Se desconoce el motivo por el cual las formas retardadas (ésteres) muestran una disociación de efectos más manifiesta. La explicación posiblemente se obtendrá cuando conozcamos la farmacocinética de estos compuestos.

La noretandrolona posee la misma actividad anabolizante que la metiltestosterona; sin embargo, su actividad androgénica es 1/16 menor.

Supresión del oxígeno en C 3. — La eliminación en la molécula de la nandrolona de la función cetona, considerada como indispensable para su actividad biológica, ha permitido obtener un nuevo grupo de esteroides de particular eficacia, conocidos con el nombre de estrenoles. El etilestrenol, representante genuino de este grupo, es un anabolizante muy activo por vía oral y especialmente recomendado en pediatría.

Supresión del doble enlace. — La hidrogenación del doble enlace entre C 4 y C 5 en la molécula de la testosterona, determina la aparición de un nuevo esteroide anabolizante: la androstanolona. La introducción en esta molécula de un radical alquilo a nivel del C 17 refuerza como en otros casos la actividad anabolizante (metilandrostanolona). Asimismo la 19 norandrostanolona y sus derivados alquílicos constituyen anabolizantes activos, con débil carácter androgénico.

Isomerización. — El desplazamiento del doble enlace en el núcleo del androstano a C 5 - C 6, constituye otra de las modificaciones investigadas, aunque no se han obtenido notables mejorías. En este grupo debe citarse el metandrostendiol, en el que además de la modificación citada, la función cetona ha sido sustituida por el hidróxilo y en el C 17 aparece un metilo. Este compuesto ha sido recomendado principalmente en el cáncer de mama.

Introducción de un segundo doble enlace en el núcleo A. — Si bien la supresión del doble enlace en la estructura fundamental y el desplazamiento de éste a otras posiciones: C 5 - C 6 y C 1 - C 2, no ha conducido a derivados particularmente interesantes, la introducción de un segundo doble enlace en el núcleo A, en las posiciones 1 - 2, ha sido un acierto. De esta serie, la metandrostenolona, que posee además un metilo en C 17, ha resultado la más activa. Administrada por vía oral, provoca una retención nitrogenada alrededor de 8 veces superior a la de la metiltestosterona, y a las dosis terapéuticas su actividad androgénica es prácticamente nula.

Metilación en C 1 o C 2. — La introducción de un grupo metílico en la posición 1 de la estructura fundamental, favorece en gran proporción la disociación de la actividad androgénica y anabolizante. A esta serie pertenece fundamentalmente la metenolona, la cual terapéuticamente se utiliza en forma de acetato (Primobolan) o enantato (Primobolan depot).

Estos productos son aproximadamente unas tres veces más anabolizantes que la testosterona y sólo exhiben 1/5 de su poder androgénico.

Se han sintetizado asimismo derivados, en los que el grupo alquílico ha sido emplazado a nivel del carbono 2, aunque su difusión terapéutica no ha sido tan amplia.

Introducción de un radical hidroximetilénico en C 2. — La observación de que la introducción de un radical metilénico en C 2 favorecía la disociación de actividades androgénicas y anabolizantes, estimuló la síntesis de derivados hidroximetilénicos. El compuesto más interesante de este grupo es la oximetolona (anasterona), activo por vía oral por la presencia de un metilo en C 17 e introducido en terapéutica con buenos auspicios. Para este producto el valor de Q, tomando la metiltestosterona como sustancia de referencia es próximo a 10.

Halogenación. — La fluoración en la posición 9 α del 11 β , 17 β -dihidroxi- 17 β -metil-androstene-3-ona, da lugar a un compuesto (fluoximesterona), 10 veces más anabolizante pero también 10 veces más androgénico que el derivado no fluorado. Este producto se emplea en terapéutica no sólo como andrógeno, sino también como anabolizante. Sin embargo, la introducción de un átomo de cloro a nivel de C 4 (clorotestosterona) resulta en un compuesto que posee 4/5 de la actividad anabolizante y sólo 1/5 de la actividad androgénica del propionato de testosterona. Su homólogo 19-nor, resulta asimismo activo y es igualmente utilizado en terapéutica.

Aposición de un heterociclo al ciclo A. — Por aposición de un núcleo al ciclo A de la metiltestosterona, se han obtenido compuestos anabolizantes extremadamente activos (Stanozolol). Este derivado presenta por vía oral un poder anabolizante 30 veces superior al de la metiltestosterona, exhibiendo solamente 1/4 de su actividad androgénica. Esta es, pues, prácticamente nula a las dosis terapéuticas.

La introducción de un núcleo isoxazólico, al mismo nivel antes señalado, aumenta asimismo considerablemente la actividad anabolizante. A este grupo pertenece el androisoxazol.

Hidroxilación. — Si en la molécula de la metiltestosterona se sustituye el hidrógeno por una función hidróxilo en posición 4, se obtiene la oximesterona. Este compuesto es unas tres veces más activo que la primera, desde el punto de vista anabolizante y, por el contrario, sus efectos virilizantes son la mitad.

Acción farmacológica. — En general, desde el punto de vista farmacológico y bioquímico, todos los compuestos mencionados muestran cua-

litativamente un perfil similar, exhibiendo únicamente diferencias de tipo cualitativo. El estudio de sus funciones farmacológicas lo realizaremos en tres apartados fundamentales, debido a la gran variedad de las mismas. Nos referiremos, en primer lugar, a las acciones anabólicas y luego comentaremos las acciones endocrinas. Para terminar, incluiremos en un apartado todas aquellas acciones que no pueden adscribirse a ninguno de los dos anteriores.

Acciones anabólicas.— Experimentalmente, llama poderosamente la atención su manifiesta acción miotrófica, que se hace particularmente evidente en determinadas masas musculares, según la especie de animal empleada. En la rata, por ejemplo, el mayor desarrollo muscular se observa en el músculo elevador del ano, masetero y músculos perineales (KOCHAKIAN y cols., 1956), mientras que en el cobayo, los músculos de la cabeza y del cuello resultan los más sensibles (KOCHAKIAN y TILLOTSON, 1957). Esta sensibilidad particular de algunos grupos musculares, ha hecho dudar a algunos autores sobre el efecto miotrófico real de los esteroides anabolizantes; de hecho el término miotrófico implicaría un efecto general sobre todos los músculos (SCOW y HAGAN, 1957). No obstante, a pesar de esta objeción, el efecto de los esteroides anabolizantes sobre el músculo elevador del ano de la rata castrada es tan manifiesto que clásicamente se utiliza como índice de actividad anabólica por todos los experimentadores (véase métodos de estudio). Por otra parte, la hormona de crecimiento produce asimismo un aumento de peso de este músculo, sin aumentar el peso de las vesículas seminales (OVERBECK, citado en PUJOL y URGELL, 1960), lo que parece indicar que el efecto sobre este músculo no es expresión de androgenicidad como algunos afirmaban.

El desarrollo muscular descrito se acompaña de un aumento de peso corporal y en particular del riñón (KOCHAKIAN, 1944). Esta acción renotrófica no depende de la acción androgénica, habiéndose establecido que los esteroides que poseen el efecto renotrófico más intenso, son más activos como anabolizantes proteicos. Al mismo tiempo contrarrestan la pérdida de peso provocada por la hidrocortisona (RINNE y NAATANEN, 1958), por una hipervitaminosis D experimental (SELYE y RENAUD, 1958) o por la tiroxina (KOCHAKIAN, 1960). Finalmente, previenen en parte la atrofia muscular tras la degeneración nerviosa producida por stress mecánico en la rata (BAJUSZ, 1959). Las acciones descritas dependen probablemente de su efecto sobre el balance nitrogenado, que se hace positivo, lo que resulta expresión de un anabolismo proteico.

El efecto de la testosterona sobre la retención nitrogenada ha sido confirmado por BARTLETT y STEVENSON (1954) en el perro normal, utilizando la glicina marcada con N radiactivo. En los estudios en los que se ha realizado un balance nitrogenado completo, se ha constatado que la excreción fecal de nitrógeno no se modifica y que sólo la del nitrógeno urina-

rio disminuiría bajo el efecto de los esteroides. De este último, sólo disminuyen el nitrógeno de la urea y de la creatinina, pero no del amoníaco.

Llama la atención la intensa actividad anabolizante en relación a la androgénica observada experimentalmente en alguno de los productos mencionados (Tabla II). Pero no debe olvidarse que esta disociación no parece ser tan notoria en la especie humana y, de hecho, todos los anabolizantes tienen una acción androgénica más o menos evidente. Ello obliga a guardar las máximas precauciones cuando se utilizan en niños o en mujeres, en dosis elevadas o durante periodos prolongados.

Acciones endocrinas. — Las acciones endocrinas son sin duda alguna de las más difíciles de apreciar de forma exacta, ya que los resultados de los ensayos varían mucho según la especie de animal empleada, la posología del anabolizante, la vía de administración, etc. Ello dificulta enormemente la comparación entre los diferentes compuestos.

Teóricamente los esteroides anabolizantes deberían estar desprovistos de propiedades androgénicas. Pero, en la práctica, ninguno de los compuestos hasta ahora utilizados cumple este requisito. La virilización sigue siendo un problema en los tratamientos de larga duración. Debido a la acción androgénica, experimentalmente exhiben una serie de efectos característicos. Así, por ejemplo, inhiben las contracciones espontáneas de la vesícula seminal de rata castrada (GRUNT y WALKER, 1960) y aumentan la velocidad de incorporación de glucosa marcada en la cresta del capón (BALASZ y cols., 1959).

Aparte de la acción androgénica, algunos esteroides anabolizantes pueden presentar también acciones estrogénicas y pseudoprogestativas.

Asimismo, debe tenerse en cuenta que los esteroides anabolizantes pueden ejercer un efecto inhibitor sobre la secreción gonadotrófica hipofisaria. Según la intensidad de este efecto, la ovulación puede abolirse.

La testosterona y los esteroides anabolizantes ejercen un efecto *corticotropo* utilizable en terapéutica, para impedir la atrofia suprarrenal provocada por tratamientos cortisónicos prolongados. Las bases experimentales de esta utilización han sido establecidas, en particular por los trabajos de ZIZINE, publicados en 1952 y 1956.

Finalmente, señalaremos la posibilidad de que algunos esteroides anabolizantes inhiban el efecto hiperglicémico del glucagón en individuos normales.

Acciones sobre diferentes órganos, sistemas y tejidos. — *Hígado.* Si bien las tentativas experimentales de producir toxicidad hepática por la administración prolongada de dosis elevadas de esteroides anabolizantes han sido infructuosas, la posibilidad, en su utilización clínica, de aparición de una colostasis, elevación de transaminasas y otros signos de alteración

hepática, no debe olvidarse, especialmente con los preparados activos por vía oral.

Sistema nervioso central. Algunos esteroides anabolizantes (metilandrostonolona, por ejemplo) potencian la acción de los barbitúricos y exhiben propiedades anticonvulsivantes.

Sistema reticuloendotelial. Contrariamente a los estrógenos que aumentan la actividad fagocitaria del sistema reticuloendotelial, la testosterona la disminuye, al menos transitoriamente. Algunos esteroides anabolizantes se comportan en este aspecto de forma similar.

Tejido óseo. Tanto la testosterona como sus derivados anabolizantes, ejercen un efecto favorable sobre la formación de la matriz ósea.

Esta acción, unida a la retención de calcio y fósforo que determinan estas sustancias, hizo pensar en la posibilidad de su utilización en casos de osteoporosis y, en realidad, este proceso constituyó una de sus primeras indicaciones. La protección de la gallina frente a la osteoporosis espontánea (URIST y DEUTSCH, 1960) corroboró esta idea. Como en tantos otros aspectos terapéuticos de este grupo farmacológico, pronto surgieron defensores y detractores, aunque los resultados positivos superaron a los negativos. Los resultados más evidentes se han obtenido en casos de osteoporosis secundaria a un tratamiento prolongado con corticoides o a un síndrome de Cushing. En estos casos se contrarresta el efecto catabólico de los esteroides suprarrenales y se facilita la fijación del calcio en los huesos. Debido a estos resultados, constituye una norma terapéutica habitual el administrar profilácticamente anabolizantes a pacientes sometidos a tratamientos con corticoides durante períodos prolongados. Con toda seguridad, el lector interesado encontrará amplia documentación en el trabajo presentado a este simposium por el profesor Hucot de París.

Aparte de esta acción beneficiosa en la osteoporosis, se ha demostrado que los esteroides anabolizantes aceleran la reparación de fracturas experimentales, favoreciendo la formación del callo (KOWALEWSKI y MORRISON, 1957), y aumentan la captación de S^{35} por el callo formado en fracturas experimentales en la rata (KOWALEWSKI y EMERY, 1960).

Las acciones descritas justifican su utilización clínica con casos de retardo en la formación del callo.

Sistema hemopoyético. — La influencia favorable de los esteroides anabolizantes sobre la eritropoyesis, ha sido puesta de manifiesto experimentalmente (BOWMAN y STAFFORD, 1954) y desde un punto de vista clínico, se considera que, con una posología adecuada, en general elevada, el pronóstico de un gran número de anemias (aplásicas, yatrógenas, etc.) ha cambiado notablemente. Se desconoce el mecanismo por el cual se produce el

estímulo de la eritropoyesis. Algunos autores, sin demasiado fundamento, han pensado en la posible intervención de la eritropoyetina, aunque no se debe descartar el estímulo de la incorporación de proteínas y constituyentes del protoplasma celular, como factores beneficiosos de la hemopoyesis.

Para terminar, señalaremos la acción hipertérmica, sólo demostrable en el hombre, que presentan algunos derivados, y el efecto hipocolesterolemia observado, no sólo en pacientes hipotiroideos o con hipercolesterolemia, sino también, en individuos normales.

BIBLIOGRAFÍA

- ARNOLD, A.; BEYLER, A. L., y POTT, A. O.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 102, 184-187, 1959.
 BAJUSZ, E.: Endocrinology, 64, 262-269, 1959.
 BALASZ, E. A.; AZIRMAT, J. A., y BERGENDHAL, G.: J. Biophys. Biochem. Citol., 5, 319-326, 1959.
 BARTLETT, P. D., y STEVENSON, A.: Endocrinology, 55, 200, 1954.
 BOGROV: Citado en LECHAT, 1962.
 BOWMANN, B., y STAFFORD: Proc. Soc. Exp. Biol., 87, 136, 1954.
 EISENBERG, E., y GORDAN, G. S.: J. Pharmacol., 99, 38-44, 1950.
 ENDAHL, G. L., y KOCHAKIAN, C. D.: Endocrinology, 64, 833-835, 1959.
 GASS, G. H., y UMBERGER, E. J.: Toxicol. and Appl. Pharmacol., 1, 545-547, 1959.
 GRUNT, J. A., y WALKER, J. E.: Acta Endocrinol., 34, 344-352, 1960.
 HERSHBERGER, L. G.; SHIPLEY, E. G., y MEYER, R. L.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 83, 175-180, 1953.
 KENYON, A. T.; SANFORD; BRYAN, A. H.; KNOWLTON, K., y KOCH, F. R.: Endocrinol., 23, 135, 1938.
 KOCHAKIAN, C. D.: Amer. J. Physiol., 342, 315, 1944.
 KOCHAKIAN, C. D.: Endocrinology, 66, 786-788, 1960.
 KOCHAKIAN, C. D.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 103, 196-197, 1960.
 KOCHAKIAN, C. D., y COSTA, G.: Endocrinology, 65, 298-309, 1959.
 KOCHAKIAN, C. D., y MURLIN, J. R.: J. Nutrit., 10, 437, 1935.
 KOCHAKIAN, C. D., y STETTNER, C. E.: Amer. J. Physiol., 155, 255-261, 1948.
 KOCHAKIAN, C. D., y TILLOTSON, C.: Endocrinology, 60, 607, 1957.
 KOCHAKIAN, C. D.; ENDAHL, B. R., y ENDAHL, G. L.: Amer. J. Physiol., 197, 129-134, 1959.
 KOCHAKIAN, C. D.; TILLOTSON, C., y ENDAHL, G. L.: Endocrinology, 58, 226, 1956.
 KOCHAKIAN, C. D.; CORCORAN, J.; HUNTER, L.; MOE, J., y SANOW, N.: Amer. J. Physiol., 160, 53-61, 1950.
 KOWALEWSKI, K.: Proc. Soc. Exp. Biol., 97, 432, 1958.
 KOWALEWSKI, K., y EMERY, M. A.: Acta Endocrinol., 34, 317, 1960.
 KOWALEWSKI, K., y MORRISON, R. T.: Can. J. Bioch. Physiol., 35, 771, 1957.
 LECHAT, P.: Therapie, 17, 827-843, 1962.
 METCALF, W., y BROICH, L.: Proc. Soc. Exp. Biol., 107, 744, 1961.
 MOES, A.: II Farmaco Ed. P., 20, 335, 1965.
 OVERBEEL, G. A.; DELVER, A., y VISSER, J.: Acta Endocr. Supl., 63, 7, 1962.
 PAPANICOLAOU, G. N., y FALK, E. A.: Science, 87, 238-239, 1938.
 PUJOL, P., y URGELL, J. M.: Ed. Laboratorios Fher, S. A., Barcelona, España, enero 1966.
 RINNE, V. K., y NAATANEN, E. E.: Acta Endocr. Copenhagen, 27, 415, 1958.
 ROMANI, J. D., y KELLER, A.: Ann. d'Endocrinologie, 22, 65, 1961.
 SCOW, R. O., y HAGAN, S. N.: Endocrinology, 60, 273, 1957.
 SCHEDL, H. P.; DELEA, C., y BARTTER, F. C.: J. Clin. Endocrinol. and Metabolism., 19, 921-935, 1959.
 SELYE, H., y RENAUD, S.: Amer. J. Med. Sci., 235, 1, 1958.
 STUCKI, J. C.; FORBES, A. D.; NORTHAM, J. I., y CLARK, J. L.: Endocrinology, 66, 585-598, 1960.
 URIST, M. R., y DEUTSCH, N. M.: Endocrinology, 66, 805, 1960.
 ZIZINE, L.: C. R. Soc. Biol., 146, 910, 1952; 150, 133, 1956.

Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de Barcelona. Sección de Farmacología de Barcelona del Patronato "Alfonso el Sabio" del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.